

Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Hastalık Prevalansı

Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients

Ruken Çinik¹, Nurşen Yüksel², Dilara Pirhan²

¹Özel Gölcük Aile Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları Bölümü, Kocaeli, Türkiye
²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Glokom hastalarında oküler yüzey hastalık (OYH) prevalansının değerlendirilmesi

YÖNTEMLER: 17 yaş ve üzerinde, primer açık açılı glokom (PAAG), psödoeksfoliatif glokom (PEG) ve oküler hipertansiyonu (OHT) olan 88 hastanın 173 gözü çalışma kapsamına alındı. Her hasta oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI), Schirmer testi, konjonktival ve korneal lissamin yeşili (LY) boya testi ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ile değerlendirildi.

BULGULAR: OSDI anketi kullanılarak kuru göz semptomları değerlendirilen hastaların 137 gözünde (%79) semptom rapor edildi, 68'inde (%39) şiddetli semptomların olduğu raporlandı. Schirmer testi, 91 gözde (%52.6) gözyaşı yapımının azaldığını gösterdi. Şiddetli gözyaşı eksikliği 31 gözde (%17.9) saptandı. LY boyaması gözlerin 117 (%67.6)'sinde pozitif sonuç verdi, 6 (%3.4) gözde ise şiddetli boyanma mevcuttu. GKZ gözlerin 146 (%84)'sında gözyaşı kalitesinde bozulma olduğunu ve 69 (%39.8)'unda gözyaşı kalitesinde şiddetli azalma olduğunu gösterdi. Benzalkonium chloride (BAK) içerikli göz damlası kullanmayan hasta grubunda damla kullanan gruba göre OYH testlerinde anlamlı fark tespit edildi. LY boya testi ve OSDI sonuçlarının ilaç kullanımının yanısıra kullanılan ilaç sayısı ile de korelasyon gösterdiği saptandı.

TARTIŞMA: PAAG, PEG ve OHT olan hastaların büyük bir kısmında oküler yüzey hastalık belirti ve/veya bulgusu saptandı. OYH ve BAK içerikli göz damlası kullanımı birlikteliğinin bu hasta popülasyonunda gözyaşı kalitesini belirgin şekilde etkilediği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Benzalkonyum klorid, Glokom, Kuru göz, Oküler yüzey hastalığı

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the prevalence of ocular surface disease (OSD) in glaucoma patients.

METHODS: 173 eyes of 88 patients aged 17 years or older with primary open angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliation glaucoma (PEG) and ocular hypertension (OHT) were enrolled in the study. Each patient completed for Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire, and underwent evaluation by Schirmer test, conjunctival and corneal Lissamine green (LG) dye test and tear break-up time (TBUT).

RESULTS: Using the OSDI survey dry eye symptoms were assessed. Symptoms were reported in 137 eyes (79%) and in 68 (39%) severe symptoms were recorded. Schirmer testing showed decreased tear production in 91 eyes (52.6%). Severe tear deficiency was detected in 31 (17.9%) eyes. LG staining showed positive results in 117 (67.6%) patients, 6 (3.4%) had severe staining. TBUT demonstrated abnormal tear quality in 146 (84%) patients and severe decrease in tear quality was found in 69 (39.8%) patients. There was a significant difference between OSD symptoms and signs and the use of BAK-containing eyedrops. The results of the LG dye test and OSDI revealed that there was also a correlation with number of the drugs used in addition to the use of BAK-containing drug.

DISCUSSION: In the majority of patients with POAG, PEG and OHT symptoms of OSD and/or findings were detected. The combination of OSD and BAK-containing eyedrops use significantly affects the quality of tear in this patient population.

Key words: Benzalkonium chloride, Glaucoma, Dry eye, Ocular surface disease

İletişim (Correspondence):

Uzm. Dr. Ruken ÇİNİK
Özel Gölcük Aile Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları Bölümü, Kocaeli
Tel: 05069909810 / E-mail: rukenosm@hotmail.com

GİRİŞ

Okuler yüze hastalıkları, hastaları oftalmoloğa götüren önemli nedenlerden biridir (1).

Okuler yüze hastalığı (OYH), göz yaşının kantitatif yetersizliği, anstabil göz yaşı film tabakası, okuler yüze bozukluğu ve/veya irritasyon, yanma, yabancı cisim hissi, kuruluk, fotofobi, yorgunluk, görme keskinliğindeki anlık değişimler gibi şikayetlerle karakterize bir grup hastalık olarak tarif edilmektedir. OYH semptomları sıklıkla şiddetlidir ve bireylerin iş yaşamını ve hayat kalitesini etkilemektedir (2).

Yaş, cins, ırk gibi birkaç faktörün OYH prevalansını etkilediği düşünülmektedir. İlave olarak OYH, sıklıkla meibomius bez disfonksiyonu ve blefarit gibi diğer okuler hastalıklarla da ilişkilidir(3). Aynı zamanda prezervan içerikli göz damlalarının kullanımı OYH'nın gelişimine veya kötüleşmesine neden olmaktadır (4). Benalkonium klorid'in okuler yüze üzerindeki zararlı etkileri in vitro olarak gösterildiği gibi, in vivo olarak da hayvanlarda ve insanlarda gösterilmiştir. Prezervanlar gözyaşı film tabakasının lipid komponenti üzerine deterjan etkisi göstermekte ve aynı zamanda konjonktiva epitelindeki goblet hücre dansitesini azaltmaktadır. Bu durum prekorneal göz yaşı film tabakasının stabilitesinde azalmayla sonuçlanmakta, korneayı koruyucu ve besleyici özelliği ortadan kalkmaktadır.

Glokom hastaları muhtemel OYH gelişimi için yüksek risk altındadırlar. Her iki hastalıkta yaşlılarda yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte glokom hastaları prezervan içerikli tansiyon düşürücü göz damlaları ile tedavi edilmekte bu durum da OYH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmadaki amaç glokom hastalarındaki OYH belirti ve bulgu prevalansını ortaya koymaktır.

YÖNTEMLER

Bu çalışma 2009 eylül- 2011 kasım ayları arasında yapılmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri; Yazılı katılım onayının imzalanmış olması, klinik olarak her iki gözde primer açık açılı glokom (PAAG), Psödoeksfolyatif glokom (PEG), okuler hipertansiyon (OHT) tanısının konmuş olması ve kuru göz tedavisi almamak olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan hastalarda glokom tanısı, görme alanı defektinin ve/veya glokomatöz optik nöropati bulgularının (rim incilmesi, glokomatöz çanaklaşma ve/veya retina sinir lifi tabakası defekti) saptanmasıyla konuldu. OHT tanısı ise göz içi basıncının (GİB) 22 mmHg'nın üzerinde

glokomatöz optik nöropati bulguları veya görme alanı defekti olmaksızın bulunmasıyla konuldu.

Çalışma koşullarını taşıyan hastalar belirlendikten sonra, Okuler yüze hastalık indeksi (OSDI) anketi hastalara tam olarak doldurtuldu, kısa tıbbi özgeçmiş, birlikte ilaç kullanımı ve suni göz yaşı kullanıp kullanmadıkları sorgulanarak kaydedildi.

Hastalara OSDI anketi tam olarak doldurtulduktan sonra, okuler yüze için 3 standart klinik test olan schirmer testi (anestezili), Lissamine yeşili (LY) boyama testi ve göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) 1 gün içerisinde uygulandı.

Schirmer testi uygulama prensipleri: 5 mm eninde 3,5-5 cm boyunda bir filtre kağıdı anestezik damla sonrası alt göz kapağının 1/3 dış kısmına yerleştirildi, 5 dk beklendi.

Schirmer testinden sonra LY boya testi için alt bulbus konjonktivasına prezervansız suni gözyaşı damla ile nemlendirilmiş LY şeriti uygulandıktan 30 sn sonra orta yoğunluktaki beyaz ışık altında, korneal bölge ile interpalpebral aralıkta nasal ve temporal konjonktival boyanma incelenerek Oxford şemasına göre derecelendirildi.

GKZ incelenmesinde alt forniks flourosein şeritle boyandıktan sonra, hastaya bir kez göz kırpması söylendi. Gözyaşı filmi hasta gözlerini kırpmadan dururken kobalt mavi filtreli slit lamba kullanılarak izlendi ve göz kırpmasının tamamlanmasından ilk siyah noktanın görülmesine kadar geçen zaman değerlendirildi.

Bulgular her hasta için, normal, ılımlı ve şiddetli olmak üzere 3 grup altında toplandı Schirmer testi 10 mm nin üzerinde normal, 6-10 mm arasında ılımlı, 0-5 mm arasında şiddetli OYH bulgusu olarak kabul edildi. Oxford şeması kullanılarak derecelendirilen LY boyamasında ise; 0-I normal, II-III ılımlı, IV-V şiddetli OYH bulgusu olarak kabul edildi. GKZ ise 10 sn ye eşit veya uzunsa normal, 5-9 sn arası ılımlı, 5sn'nin altında ise şiddetli OYH bulgusu olarak kabul edildi. 12 maddeden oluşan OSDI anketi ise 0-4 arasında derecelendirildi. Hiçbir zaman için 0, bazen için 1, ara sıra için 2, çoğu zaman için 3, her zaman için 4 puan verildi. Toplam OSDI skoru için şu formül kullanıldı: Tüm sorulara verilen cevapların toplam skoru x100/toplam cevaplanmış soru sayısı x 4 bu formülden bulunan OSDI skoru 0-100 arası skalada ;0-5.9 arası normal, 6-14.9 arası ılımlı, 15 veya daha fazla ise şiddetli OSDI olarak değerlendirildi (4).

Çok değişkenli logistic regression modeli, kullanılan Benzalkonyum klorid (BAK) içerikli göz

damlları ile OYH için klinik test ve OSDI anketi sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 88 hastanın 173 gözüne tüm testler uygulandı ve OSDI anketi dolduruldu. Çalışmaya katılan 126 göz (%72.8) PAAG, 23 göz (%13.2) OHT, 24 göz (%13.8) PEG tanılıydı. 60 hasta (%58.8) 1 damla, 27 hasta (%26.4) 2 damla, 15 hasta (%14.7) 3 damla kullanmaktaydı. 74 göz (%42.7) ise topikal tedavi almıyordu. Hastaların 36 sı (% 40.9) erkek, 52 si (%59) kadındı. Ortalama yaş 57.5 idi. Bir görme alanı parametresi olan MD değerlerine bakılarak hastaların glokom ağırlıkları derecelendirildiğinde 116 göz erken glokom, 47 göz orta, 10 göz ağır glokom olarak sınıflandırıldı.

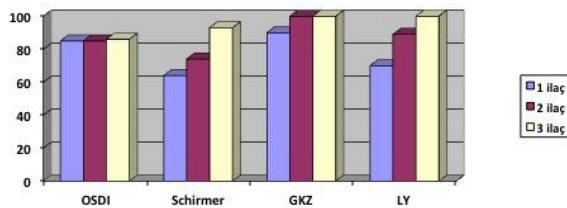
Tablo 1: Hasta sayılarının (%) test sonuçlarına göre durumu

Test sonucu	Oküler Yüzey Hastalık indeksi	Schirmer testi	Lissamin yeşili	Gözyaşı kırılma zamanı
Normal	36 (%20.8)	82 (%47.3)	56 (%32.3)	27 (%15.6)
İlimli	69 (%39.8)	60 (%34.7)	111 (%64.2)	77 (%44.5)
Şiddetli	68 (%39)	31 (%17.9)	6 (%3.4)	69 (%39.8)

OSDI anketi kullanılarak kuru göz semptomları değerlendirildi, 137 gözde (%79) semptom rapor edildi, 68'inde (%39) şiddetli semptomların olduğu raporlandı. Schirmer testi, 91 gözde (%52.6) gözyaşı yapımının azaldığını gösterdi. Şiddetli göz yaşı eksikliği 31 gözde (%17.9) saptandı. Korneal ve konjonktival LY boya testi gözlerin 117 (%67.6) sinde pozitif sonuç verdi, 6 (%3.4) gözde ise şiddetli boyanma mevcuttu. Göz yaşı kırılma zamanı gözlerin 146 (%84)'sında gözyaşı kalitesinde bozulma olduğunu ve 69 (%39.8)'unda göz yaşı kalitesinde şiddetli azalma olduğunu gösterdi.

OSDI anketi ve 3 klinik test sonuçlarının BAK içeren göz damlası kullanımıyla ilişkisi karşılaştırıldığında damla kullanımı ile tüm test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede şiddette artış olduğu görüldü.

Hastaların kullandıkları ilaç sayısı ile yapılan testlerin sonuçları şekil 2 de gösterilmiştir.

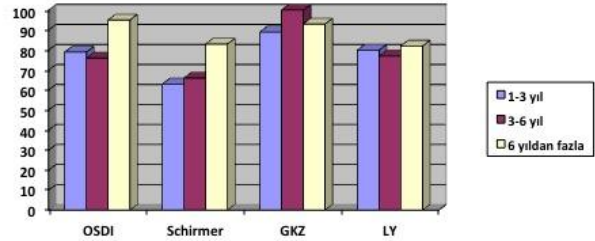


Şekil 2: İlaç kullanım sayısı ile oküler yüzey hastalık indeks (OSDI) anketi, schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı testi

(GKZ), lissamin yeşili(LY) testi sonucunda kuru göz bulguları görülen hastaların yüzdesi (%)

Kullanılan ilaç sayısı arttıkça oküler yüzey hastalık indeks anketinin(P= 0,02) ve lisamin yeşili boya testinin (P=0,03) şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür. Schirmer testi (P= 0,625) ve gözyaşı kırılma zamanında (P 0,09) ise kullanılan damla sayısının artışı ile testlerin şiddeti arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

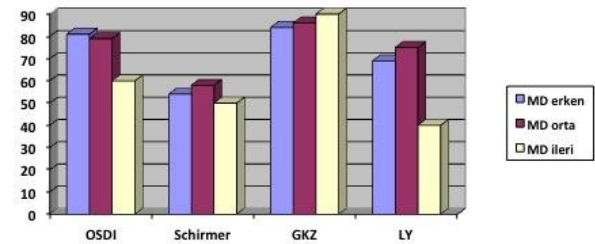
Şekil 3'de hastaların BAK içeren damla kullanım süreleri ile anket ve klinik testler arasındaki ilişki görülmektedir. Sadece OSDI anketinde hastaların damla kullanım süresi ile OYH şiddeti arasında istatistiksel anlamlı artış görülürken (p< 0,05), diğer 3 kuru göz testinde damla kullanım süresi ile OYH şiddeti arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.



Şekil 3: İlaç kullanım süresi ile oküler yüzey hastalık indeks (OSDI) anketi, schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı testi (GKZ), lissamin yeşili(LY) testi sonucunda kuru göz bulguları görülen hastaların yüzdesi (%)

Hastaların görme alanı parametrelerinden MD değerlerine bakılarak glokom şiddetleri derecelendirildi. MD'si 0-6 arası erken glokom, 6-12 arası orta glokom, 12 üstü ileri glokom olarak belirlendi.

Şekil 4'de hastaların glokomlarının şiddeti ile OYH testlerinin sonuçları arasındaki ilişki gösterilmektedir. Glokomun ağırlık derecesi ile OSDI anketi ve kuru göz testleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



Şekil 4: Hastaların glokomlarının şiddeti ile oküler yüzey hastalık indeks (OSDI) anketi, schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı testi (GKZ), lissamin yeşili(LY) testi sonucunda kuru göz bulguları görülen hastaların yüzdesi (%)

Çalışmamızda oküler yüzey hastalık anketinin diğer 3 kuru göz testi ile korele olduğu fakat testlerin kendi aralarında korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak kuru göz hastalarının teşhisinde OSDI anketinin etkili olduğu düşünülmektedir.

TARTIŞMA

Glokom veya oküler hipertansiyonlu hasta popülasyonunda oküler yüzey hastalığı belirti ve bulguları yüksek oranda görülmüştür. OYH teşhisinde genel kabul görmüş bir kriter eksikliği bulunmaktadır. Güvenilir birkaç çalışmada bu durumun tanısı için gerekli semptomlar raporlanmıştır (5). OSDI anketi oküler yüzey hastalığının semptomlarını ve görme fonksiyonları üzerine olan etkilerini değerlendirmek amaçlı dizayn edilmiş bir tarama programıdır (6). Anket , normal ve OYH olan hastalarını ayırmada iyi bir sensitivite ve spesiviteye sahiptir (6). Robert ve ark.nın (7) yaptığı çalışmada 630 topikal tedavi alan glokom hastasının %48.4 ünde oküler yüzey hastalık indeks anketi anormal olarak değerlendirilirken, Eamon ve ark.nın (5) yaptıkları çalışmada bu oran %59 olarak bildirilmiştir. McCarty ve ark.nın (8) yaptıkları çalışmada 926 40 yaş üzeri hasta çalışma kapsamına alınmış ve hastaların %5.5 inde ciddi semptom olduğunu bildirirken, Schein OD ve ark.nın (9) çalışmasında 2520 hastanın %14.6 sında bir yada daha fazla kuru göz semptomu olduğu bildirilmiştir.. Moss ve ark. (10) 3722 tane yaşları 48-91 arasında değişen hastaların %14.4 ünde semptom rapor etmiştir. Schaumberg ve ark.nın (11) yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada 40.000 75 yaş üstü kadın hastada %9.8 hastada semptom bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sonuçlar literatürdeki çalışmalardan daha fazla çıkmış olup anket sonucunda %79 gözde kuru göz semptomları elde edilmiş ve bunların %39 unun şiddetli olduğu rapor edilmiştir.

Benzer şekilde GKZ testinde de anormal gözler %84 iken, testin sonucu şiddetli çıkan gözler %39'u oluşturdu. Fakat LY boya testi ve schirmer testinin sonuçları bu iki test kadar yüksek bulunamadı. Birçok hastada şiddetli semptom olmasına rağmen testlerde şiddetli bulgulara rastlanmadı. Bu durum literatürde yapılan benzer çalışmalarda görüldüğü üzere, kuru göz hastalığında objektif ve subjektif belirtiler arasında kötü bir korelasyon olmasına bağlandı (12,13,14).

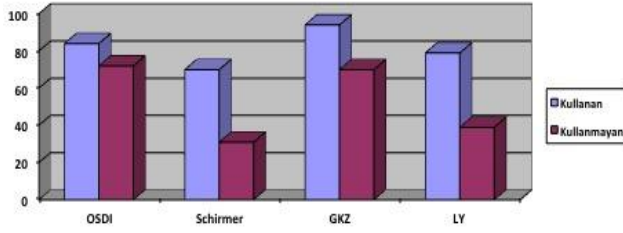
Oküler yüzey hastalığı prevelans çalışmalarındaki zorluklar nedeni ile hastaların semptomlarını

sorgulayan bir anket ve oküler yüzey hasarı, gözyaşı instabilitesi ve gözyaşı hiperosmolaritesini gösteren testler kullanılması yoluna gidilmiştir. Eamon ve ark.nın (5) yaptıkları çalışmada OSDI anketinde pozitif sonuç olması ile beraber kuru göz testlerinden en az bir tanesinde pozitif sonuç çıkması glokom hastalarında OYH tanısı için yeterli kabul edilmiştir ve 101 hastanın 202 gözünde yapılan çalışmada kuru göz sonucu LY boyama testi için % 14, schirmer testi için % 35, GKZ için %48 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kuru göz sonucu LY boyama testinde %52, schirmer testide %46, GKZ da %63 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda oküler yüzey hastalık oranının literatürdeki diğer çalışmalara nazaran daha fazla olmasının sebeplerden bir tanesi hastanemizin üçüncü basamak hastane olması nedeni ile diğer hastanelerde uzun süre farklı tedaviler görmüş hastaların tarafımıza başvurması olabilir. Hastaların bir ya da birden fazla prezervan içeren damla kullanma oranının yüksek olması da sebepler arasında sayılabilir.

Çalışmamızda aynı zamanda OYH ile BAK içeren damla kullanımı arasındaki ilişki de incelendi. BAK'ın zararlı etkisi hem in vitro hemde invivo şartlarda gösterilmiştir. 0.007% lik konsantrasyondaki BAK 2 dk'dan daha kısa bir süre içerisinde kültüre edilmiş epitelial hücrelerin %50 sini lizise uğratmaktadır (15). BAK ile korunan topikal oküler ilaçların uzun süreli kullanımıyla kornea ve konjonktivadaki yan etkilerinin ve oküler yüzey hastalığı ile ilişkili semptom ve bulguların artabileceği defalarca gösterilmiş ve raporlanmıştır. Bahsedilen bu etkiler subklinik inflamasyon, kornea epiteli barrier fonksiyonunun azalması, göz yaşı tabakasının stabilitesinde bozulma, kuru göz ve iritasyon şikayetlerinin artmasıdır (16).

Bizim çalışmamızda ilaç kullanmayan hastalara göre kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede tüm kuru göz testlerinde ve ankette şiddet artışı görülmüştür (Şekil 1). İlaç kullanım sayısı arttıkça OSDI anketi ve LY boya testinin şiddetinde anlamlı artış olduğu görülürken (p=0,02, p=0,03), schirmer testi ve BUT şiddetinde anlamlı artış tespit edilmemiştir (p=0,625, p=0,09). Eamon ve ark.nın (5) yaptığı çalışmada da benzer şekilde bu iki testin ilaç kullanım sayısı ile anlamlı ilişkisi gösterilememiş ve sebep schirmer ve BUT testlerinin oküler yüzey hastalığı tanısındaki spesifite yetersizliğine bağlanmıştır.



Şekil 1: BAK içeren ilaç kullanımına bağlı oküler yüze hastalık indeks (OSDI) anketi, schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı testi (GKZ), lissamin yeşili(LY) testi sonucunda kuru göz bulguları görülen hastaların yüzdesi (%)

Çalışmamızda damla kullanım süresi ile kuru göz arasındaki ilişki de incelenmiştir. Damla kullanım süresi arttıkça sadece hastalardaki kuru göz semptomlarında istatistiksel anlamlı artış olmuş, 3 kuru göz testinin şiddetinde artış olmamıştır (şekil-3).

Sonuç olarak bu çalışma ile glokomlu ve oküler hipertansiyonlu hastalarda OYH belirti ve bulgularının yüksek prevalansda görüldüğü, OYH ve benzalkonium klorid içerikli göz damlası kullanımı birlikteliğinin görme kalitesi üzerinde olumsuz etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR:

1. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol.2003;136:318-26
2. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, et al. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. Am J Ophthalmol 2007;143:409-15.
3. Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. Surv Ophthalmol 2001;45:199-02
4. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Br J Ophthalmol 1998;82:39-42.
5. Eamon W, Leung MD, Felipe A, et al. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. J Glaucoma 2008;17:350-55
6. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol 2000;118:615-21
7. Robert D, Fechtner MD, David G, et al. Prevalence of Ocular Surface Complaints in Patients With Glaucoma Using Topical Intraocular Pressure-Lowering Medications. Cornea 2010;29:618-21

8. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998;105:1114-19.

9. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol 1997;124:723-28.

10. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Arch Ophthalmol 2000;118:1264-68

11. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol 2003;136:318-26.

12. Hay EM, Thomas E, Pal B, et al. Weak association between subjective symptoms or and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. Ann Dis 1998;57:20-24.

13. Kelly K, Jason J, Mitchell,et al. The Lack of Association Between Signs and Symptoms in Patients With Dry Eye Disease. Cornea 2004; 23: 762-70

14. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. Ophthalmology 1997;104:1395-01.

15. Takahashi N. Quantitative cytotoxicity of preservatives evaluated in cell culture with Chang's human conjunctival cells-effect of temperature on cytotoxicity. Jpn J Ophthalmol 1982;26:234-38.

16. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. Curr Opin Ophthalmol 2007;18:134-39.